

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

## PITAVASTATINA

## Comprimidos recubiertos

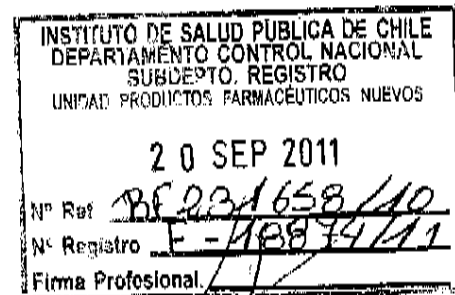
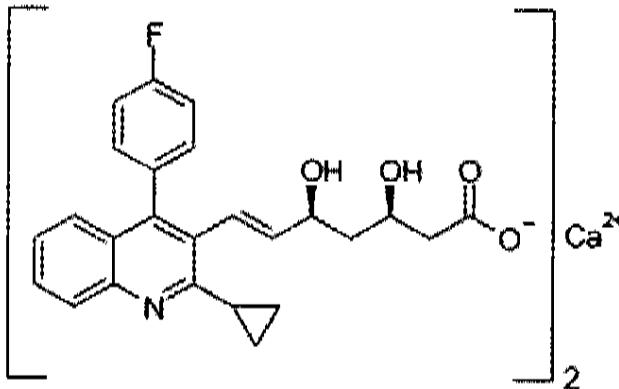
En Argentina: Venta con Receta Médica

Industria Norteamericana

## DESCRIPCIÓN

REDEVANT<sup>®</sup> (pitavastatina) es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Es un hipolipemiante sintético para administración oral.

El nombre químico de la pitavastatina es (+)monocalcio *bis* {3R, 5S, 6E}-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoato}. La fórmula estructural es.



La fórmula empírica de la pitavastatina es  $C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8$  y el peso molecular es 880,98. La pitavastatina es un polvo inodoro de color blanco a amarillo claro. Es libremente soluble en piridina, cloroformo, ácido clorhídrico diluido, y tetrahydrofurano, soluble en etilenglicol, moderadamente soluble en octanol, ligeramente soluble en metanol, muy ligeramente soluble en agua o etanol, y prácticamente insoluble en acetonitrilo o dietiléter. La pitavastatina es higroscópica y ligeramente inestable a la luz.

## FÓRMULA CUALI - CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de REDEVANT<sup>®</sup> 1 mg contiene:

Pitavastina (como sal cálcica).....1 mg  
 Excipientes (lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, hipromciosa, metasilicato de aluminio y magnesio, estearato de magnesio, dióxido de titanio, citrato de etilo y sílice coloidal anhidro).....C.S.P.

Proposed Truth for Submission  
 v2.0 (18OCT10)

FOLLETO DE INFORMACION  
 AL PROFESIONAL

1/20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Cada comprimido recubierto de REDEVANT<sup>®</sup>-2 mg contiene:

Pitavastina (como sal cálcica).....2 mg  
Excipientes (lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metasilicato de aluminio y magnesio, estearato de magnesio, dióxido de titanio, citrato de etilo y sílice coloidal anhidro).....c.s.p.

Cada comprimido recubierto de REDEVANT<sup>®</sup> 4 mg contiene:

Pitavastina (como sal cálcica).....4 mg  
Excipientes (lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metasilicato de aluminio y magnesio, estearato de magnesio, dióxido de titanio, citrato de etilo y sílice coloidal anhidro).....c.s.p.

El recubrimiento de cada comprimido contiene los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa, dióxido de titanio, citrato de trietilo, y sílice coloidal anhidro.

**CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA**

REDEVANT<sup>®</sup> es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa perteneciente a una clase de medicamentos llamados estatinas.

**INDICACIONES**

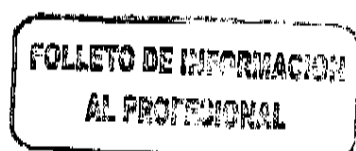
El tratamiento farmacológico deberá ser uno de los componentes de la intervención para múltiples factores de riesgo en individuos que requieren modificaciones de su perfil lipídico. Se deberán utilizar agentes modificadores de los lípidos además de una dieta reducida en grasas saturadas y colesterol sólo cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas haya sido inadecuada.

REDEVANT<sup>®</sup> está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para reducir los niveles altos de colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG), y para aumentar los niveles de C-HDL en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.

**CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS ESPECIALES:**

Dosis de REDEVANT<sup>®</sup> superiores a 4 mg una vez al día estuvieron asociadas con un aumento del riesgo de miopatía severa en los estudios clínicos pre-comercialización. No exceder la dosis de 4 mg una vez al día de REDEVANT<sup>®</sup>.

No se determinó el efecto de REDEVANT<sup>®</sup> sobre la morbimortalidad cardiovascular. No se evaluó el uso de REDEVANT<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), que no están en hemodiálisis. No se deberá usar REDEVANT<sup>®</sup> en esta población de pacientes.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

No se evaluó el uso de REDEVANT® con la combinación de inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir. No se deberá usar REDEVANT® con esta combinación de inhibidores de la proteasa.

No se evaluó REDEVANT® en dislipidemias de Fredrickson Tipos I, III y V

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**Mecanismo de acción.**- La pitavastatina inhibe competitivamente la HMG-CoA reductasa, que es una enzima determinante de la velocidad de la biosíntesis de colesterol, a manera de competencia con el sustrato de modo que inhibe la síntesis hepática de colesterol. Por consiguiente, se acelera la expresión de los receptores de LDL después de la absorción del LDL de la sangre al hígado y luego disminuye el CT plasmático.

Además, la inhibición sostenida de la síntesis hepática de colesterol reduce los niveles de lipoproteína de muy baja densidad.

**Farmacodinamia.**- En un estudio con comparador activo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 4 grupos paralelos, con moxifloxacino en 174 participantes sanos, REDEVANT® no estuvo asociado con una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc o de la frecuencia cardíaca en dosis diarias de hasta 16 mg (4 veces la dosis diaria máxima recomendada).

**Farmacocinética.**-

**Absorción:** Las concentraciones plasmáticas máximas de pitavastatina se alcanzan alrededor de 1 hora después de la administración oral. Tanto la  $C_{máx}$  como el  $AUC_{0-inf}$  aumentan de manera aproximadamente proporcional a la dosis con dosis únicas de REDEVANT®-de 1 a 24 mg una vez al día. La biodisponibilidad absoluta de la solución oral de pitavastatina es del 51%. La administración de REDEVANT® con una comida rica en grasas (contenido de grasa del 50%) disminuye un 43% la  $C_{máx}$  de pitavastatina pero no reduce significativamente el AUC de la pitavastatina. La  $C_{máx}$  y el AUC de la pitavastatina no difirieron después de la administración nocturna o matutina del fármaco. En voluntarios sanos que recibieron 4 mg de pitavastatina, el cambio porcentual desde el inicio en el C-LDL después de la administración nocturna fue ligeramente mayor que después de la administración matutina. La pitavastatina se absorbió en el intestino delgado pero muy poco en el colon.

**Distribución:** La pitavastatina se une en más de un 99% a las proteínas en plasma humano, principalmente a la albúmina y la glicoproteína alfa 1-ácida, y el volumen medio de distribución es de aproximadamente 148 L. La asociación de la pitavastatina y/o sus metabolitos con las células sanguíneas es mínima.

**Metabolismo:** La pitavastatina es ligeramente metabolizada por la CYP2C9 y en menor grado por la CYP2C8. El principal metabolito en plasma humano es la lactona, que forma la uridina 5'-difosfato (UDP) glucuronosiltransferasa (UGT1A3 y UGT2B7) a través de un conjugado glucurónico de pitavastatina de tipo éster.

**Excreción:** Una media del 15% de la radiactividad de una sola dosis de pitavastatina marcada con  $C^{14}$  administrada por vía oral se excretó en la orina, mientras que una media del 79% de la dosis se excretó en las heces dentro de los 7 días. La vida media de eliminación plasmática promedio es de aproximadamente 12 horas.

Proposed Truth for Submission  
v2.0 (18OCT10)

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

3/20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Raza:** En estudios farmacocinéticos, los valores de la  $C_{m\acute{a}x}$  y del AUC de la pitavastatina fueron un 21% y un 5% más bajos, respectivamente, en voluntarios sanos negros o afroamericanos que en voluntarios sanos caucásicos. En la comparación farmacocinética entre voluntarios caucásicos y voluntarios japoneses no hubo diferencias significativas en la  $C_{m\acute{a}x}$  ni en el AUC.

**Sexo:** En un estudio farmacocinético que comparó voluntarios sanos de ambos sexos, los valores de la  $C_{m\acute{a}x}$  y del AUC de la pitavastatina fueron un 60% y un 54% más altos, respectivamente, en las mujeres. Esto no incidió en la eficacia o la seguridad de REDEVANT en mujeres en los estudios clínicos.

**Uso en Ancianos:** En un estudio farmacocinético que comparó voluntarios sanos jóvenes y ancianos ( $\geq 65$  años de edad), los valores de la  $C_{m\acute{a}x}$  y del AUC de la pitavastatina fueron un 10% y un 30% más altos, respectivamente, en los ancianos. Esto no incidió en la eficacia o la seguridad de REDEVANT® en ancianos en los estudios clínicos.

**Pacientes con Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal moderada (tasa de filtración glomerular de 30 a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y enfermedad renal terminal en hemodiálisis, el AUC<sub>0-inf</sub> es un 79% y un 86% mayor que en voluntarios sanos, respectivamente, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  de la pitavastatina es un 60% y un 40% mayor que en voluntarios sanos, respectivamente. Los pacientes fueron hemodializados inmediatamente antes de la administración de pitavastatina y no recibieron hemodiálisis durante el estudio farmacocinético. Los pacientes en hemodiálisis tienen aumentos del 33% y del 36% en la fracción no unida media de pitavastatina en comparación con voluntarios sanos y pacientes con insuficiencia renal moderada, respectivamente. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal leve y severa sobre la exposición a la pitavastatina.

**Pacientes con Insuficiencia hepática:** Se comparó la disposición de pitavastatina en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia hepática de grado variable. La relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  de la pitavastatina entre pacientes con insuficiencia hepática moderada (enfermedad Child-Pugh B) y voluntarios sanos fue de 2,7. La relación del AUC<sub>inf</sub> de pitavastatina entre pacientes con insuficiencia hepática moderada y voluntarios sanos fue de 3,8. La relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  de pitavastatina entre pacientes con insuficiencia hepática leve (enfermedad Child-Pugh A) y voluntarios sanos fue de 1,3. La relación del AUC<sub>inf</sub> de pitavastatina entre pacientes con insuficiencia hepática leve y voluntarios sanos fue de 1,6. El valor medio de la  $t_{1/2}$  de pitavastatina para insuficiencia hepática moderada, insuficiencia hepática leve, y sujetos sanos fue de 15, 10 y 8 horas, respectivamente.

**Interacciones farmacológicas:** La principal vía de metabolismo de la pitavastatina es la glucuronidación a través de las UGTs hepáticas, con la posterior formación de lactona de pitavastatina. El sistema del citocromo P450 sólo tiene una participación mínima en el metabolismo.

**Uso con Warfarina:** La coadministración de 4 mg diarios de REDEVANT® no afectó la farmacodinamia (relación internacional normalizada [RIN] y el tiempo de protrombina [TP]) y la farmacocinética en estado de equilibrio de la warfarina en voluntarios sanos. Sin embargo, se deberá monitorear el TP y la RIN en los pacientes que reciben warfarina cuando se agrega pitavastatina al tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Tabla 1. Efecto de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica a la pitavastatina**

Fármaco coadministrado	Régimen de dosis	Cambio en el AUC*	Cambio en la C <sub>máx</sub> *
Ciclosporina	Pitavastatina 2 mg QD durante 6 días + ciclosporina 2 mg/kg el Día 6	↑ 4,6 veces†	↑ 6,6 veces†
Eritromicina	Una sola dosis de pitavastatina 4 mg el Día 4 + eritromicina 500 mg 4 veces al día durante 6 días	↑ 2,8 veces†	↑ 3,6 veces†
Rifampicina	Pitavastatina 4 mg QD + rifampicina 600 mg QD durante 5 días	↑ 29%	↑ 2,0 veces
Atazanavir	Pitavastatina 4 mg QD + atazanavir 300 mg diarios durante 5 días	↑ 31%	↑ 60%
Gemfibrozil	Pitavastatina 4 mg QD + gemfibrozil 600 mg BID durante 7 días	↑ 45%	↑ 31%
Fenofibrato	Pitavastatina 4 mg OD + fenofibrato 160 mg QD durante 7 días	↑ 18%	↑ 11%
Ezetimiba	Pitavastatina 2 mg QD + ezetimiba 10 mg durante 7 días	↓ 2%	↓ 0,2%
Enalapril	Pitavastatina 4 mg QD + enalapril 20 mg diarios durante 5 días	↑ 6%	↓ 7%
Digoxina	Pitavastatina 4 mg QD + digoxina 0,25 mg durante 7 días	↑ 4%	↓ 9%
Jugo de pomelo	Una sola dosis de pitavastatina 2 mg el Día 3 + jugo de pomelo durante 4 días	↑ 15%	↓ 12%
Itraconazol	Una sola dosis de pitavastatina 4 mg el Día 4 + itraconazol 200 mg diarios durante 5 días	↓ 23%	↓ 22%

\* Los datos presentados como cambio de x-veces representan la relación entre la coadministración y pitavastatina sola (es decir, 1 vez: sin cambios). Los datos presentados como cambio % representan la diferencia % en relación con pitavastatina sola (es decir, 0% = sin cambios).

† Considerado clínicamente significativo [ver *Posología y Administración e Interacciones Medicamentosas*]

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 2. Efecto de la coadministración de pitavastatina sobre la exposición sistémica a otros fármacos

Fármaco coadministrado	Régimen de dosis	Cambio en el AUC*	Cambio en la C <sub>máx</sub> *	
Atazanavir	Pitavastatina 4 mg QD + atazanavir 300 mg diarios durante 5 días	↑ 6%	↑ 13%	
Enalapril	Pitavastatina 4 mg OD + enalapril 20 mg diarios durante 5 días	Enalapril	↑ 12%	↑ 12%
		Enalaprilat	↓ 1%	↓ 1%
Warfarina	Dosis de mantenimiento individualizadas de warfarina (2 – 7 mg) durante 8 días + pitavastatina 4 mg QD durante 9 días	R-warfarina	↑ 7%	↑ 3%
		S-warfarina	↑ 6%	↑ 3%
Ezetimiba	Pitavastatina 2 mg QD + ezetimiba 10 mg durante 7 días	↑ 9%	↑ 2%	
Digoxina	Pitavastatina 4 mg QD + digoxina 0,25 mg durante 7 días	↓ 3%	↓ 4%	
Rifampicina	Pitavastatina 4 mg QD + rifampicina 600 mg QD durante 5 días	↓ 15%	↓ 18%	

\* Los datos presentados como cambio % representan la diferencia % en relación con el fármaco investigado solo (es decir, 0% = sin cambios)

## ESTUDIOS CLÍNICOS

**Hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta**

*Estudio con rango de dosis:* Se realizó un estudio con rango de dosis multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia de REDEVANT<sup>®</sup> en comparación con placebo en 251 pacientes con hiperlipidemia primaria (Tabla 4). REDEVANT<sup>®</sup> administrado en una sola dosis diaria durante 12 semanas redujo significativamente los niveles plasmáticos de C-LDL, CT, TG y Apo-B en comparación con placebo y estuvo asociado con aumentos variables en el C-HDL en todo el rango de dosis.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**Tabla 4: Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (Cambio % medio ajustado desde el inicio hasta la Semana 12).**

Tratamiento	N	C-LDL	Apo-B	CT	TG	C-HDL
Placebo	53	-3	-2	-2	1	0
REDEVANT 1 mg	52	-32	-25	-23	-15	8
REDEVANT 2 mg	49	-36	-30	-26	-19	7
REDEVANT 4 mg	51 <sup>#</sup>	-43	-35	-31	-18	5

<sup>#</sup> El número de sujetos para Apo-B fue 49

*Estudio controlado con atorvastatina (NK-104-301):* Se comparó REDEVANT<sup>®</sup> con atorvastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en un estudio de no inferioridad de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, doble simulación, controlado con fármaco activo en 817 pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Los pacientes ingresaron a un período preparatorio de lavado/dieta de 6 a 8 semanas y luego se los aleatorizó a tratamiento durante 12 semanas con REDEVANT<sup>®</sup> o atorvastatina (Tabla 5). Se consideraba demostrada la no inferioridad de la pitavastatina con respecto a una dosis dada de atorvastatina si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia media entre los tratamientos era superior a -6% para el cambio porcentual medio en el C-LDL.

Los resultados de los lípidos se observan en la Tabla 5. Para el cambio porcentual desde el inicio hasta el punto final en el C-LDL, REDEVANT<sup>®</sup> fue no inferior a atorvastatina para las dos comparaciones por pares: REDEVANT<sup>®</sup> 2 mg vs. atorvastatina 10 mg y REDEVANT<sup>®</sup> 4 mg vs. atorvastatina 20 mg. Las diferencias medias entre los tratamientos (IC del 95%) fueron del 0% (-3%; 3%) y 1% (-2%; 4%), respectivamente.

**Tabla 5: Respuesta por dosis de REDEVANT<sup>®</sup> y atorvastatina en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta (Cambio % medio desde el inicio hasta la Semana 12).**

Tratamiento	N	C-LDL	Apo-B	CT	TG	C-HDL	C-no HDL
REDEVANT <sup>®</sup> 2 mg diarios	315	-38	-30	-28	-14	4	-35
REDEVANT <sup>®</sup> 4 mg diarios	298	-45	-35	-32	-19	5	-41
Atorvastatina 10 mg diarios	102	-38	-29	-28	-18	3	-35
Atorvastatina 20 mg diarios	102	-44	-36	-33	-22	2	-41
Atorvastatina 40 mg diarios	-----No estudiado-----						

Proposed Truth for Submission  
v2.0 (18OCT10)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

7/20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Atorvastatina 80 mg diarios	-----No estudiado-----
--------------------------------	------------------------

*Estudio controlado con simvastatina (NK-104-302):* Se comparó REDEVANT<sup>®</sup> con simvastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en un estudio de no inferioridad de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, doble simulación, controlado con fármaco activo en 843 pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Los pacientes ingresaron a un período preparatorio de lavado/dieta de 6 a 8 semanas y luego se los aleatorizó a tratamiento durante 12 semanas con REDEVANT<sup>®</sup> o simvastatina (Tabla 6). Se consideraba demostrada la no inferioridad de la pitavastatina con respecto a una dosis dada de simvastatina si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia media entre los tratamientos era superior a -6% para el cambio porcentual medio en el C-LDL.

Los resultados de los lípidos se observan en la Tabla 6. Para el cambio porcentual desde el inicio hasta el punto final en el C-LDL, REDEVANT<sup>®</sup> fue no inferior a simvastatina para las dos comparaciones por pares: REDEVANT<sup>®</sup> 2 mg vs. simvastatina 20 mg y REDEVANT<sup>®</sup> 4 mg vs. simvastatina 40 mg. Las diferencias medias entre los tratamientos (IC del 95%) fueron del 4% (1%; 7%) y 1% (-2%; 4%), respectivamente.

**Tabla 6: Respuesta por dosis de REDEVANT<sup>®</sup> y simvastatina en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta (Cambio % medio desde el inicio hasta la Semana 12).**

Tratamiento	N	C-LDL	Apo-B	CT	TG	C-HDL	C-no HDL
REDEVANT <sup>®</sup> 2 mg diarios	308	-39	-30	-28	-16	6	-36
REDEVANT <sup>®</sup> 4 mg diarios	319	-44	-35	-32	-17	6	-41
Simvastatina 20 mg diarios	107	-35	-27	-25	-16	6	-32
Simvastatina 40 mg diarios	110	-43	-34	-31	-16	7	-39
Simvastatina 80 mg	-----No estudiado-----						

*Estudio controlado con pravastatina en ancianos (NK-104-306):* Se comparó REDEVANT<sup>®</sup> con pravastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en un estudio de no inferioridad de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos, controlado con fármaco activo, en 942 pacientes ancianos (≥65 años de edad) con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Los pacientes ingresaron en un período preparatorio de lavado/dieta de 6 a 8 semanas, y luego se los aleatorizó a una sola dosis diaria de REDEVANT<sup>®</sup> o pravastatina durante 12 semanas (Tabla 7). Se presuponía la no inferioridad de REDEVANT<sup>®</sup> con respecto a una dosis dada de



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

pravastatina si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia entre los tratamientos era superior a -6% para el cambio porcentual medio en el C-LDL.

Los resultados de los lípidos se observan en la Tabla 7. REDEVANT<sup>®</sup> redujo significativamente el C-LDL en comparación con la pravastatina, como lo demuestran las siguientes comparaciones de dosis por pares: REDEVANT<sup>®</sup> 1 mg vs. pravastatina 10 mg, REDEVANT<sup>®</sup> 2 mg vs. pravastatina 20 mg, y REDEVANT<sup>®</sup> 4 mg vs. pravastatina 40 mg. Las diferencias medias entre los tratamientos (IC del 95%) fueron del 9% (6%; 12%), 10% (7%; 13%) y 10% (7%; 13%), respectivamente.

**Tabla 7: Respuesta por dosis de REDEVANT<sup>®</sup> y pravastatina en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta (Cambio % medio desde el inicio hasta la Semana 12).**

Tratamiento	N	C-LDL	Apo-B	CT	TG	C-HDL	C-no HDL
REDEVANT <sup>®</sup> 1 mg diario	207	-31	-25	-22	-13	1	-29
REDEVANT <sup>®</sup> 2 mg diarios	224	-39	-31	-27	-15	2	-36
REDEVANT <sup>®</sup> 4 mg diarios	210	-44	-37	-31	-22	4	-41
Pravastatina 10 mg diarios	103	-22	-17	-15	-5	-0	-20
Pravastatina 20 mg diarios	96	-29	-22	-21	-11	-1	-27
Pravastatina 40 mg diarios	102	-34	-28	-24	-15	1	-32
Pravastatina 80 mg diarios	-----No estudiado-----						

*Estudio controlado con simvastatina en pacientes con  $\geq 2$  factores de riesgo para cardiopatía coronaria (NK-104-304):* Se comparó REDEVANT<sup>®</sup> con simvastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en un estudio de no inferioridad de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, doble simulación, controlado con fármaco activo en 351 pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta con  $\geq 2$  factores de riesgo para cardiopatía coronaria. Después de un período preparatorio de lavado/dieta de 6 a 8 semanas, se aleatorizó a los pacientes a tratamiento durante 12 semanas con REDEVANT<sup>®</sup> o simvastatina (Tabla 8). Se consideraba demostrada la no inferioridad de REDEVANT<sup>®</sup> con respecto a una dosis dada de simvastatina si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia media entre los tratamientos era superior a -6% para el cambio porcentual medio en el C-LDL.

Los resultados de los lípidos se observan en la Tabla 8. REDEVANT<sup>®</sup> 4 mg fue no inferior a simvastatina 40 mg para el cambio porcentual medio desde el inicio hasta el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

punto final en el C-LDL. La diferencia media entre los tratamientos (IC del 95%) fue del 0% (-2%; 3%).

**Tabla 8: Respuesta por dosis de REDEVANT<sup>®</sup> y simvastatina en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta con  $\geq 2$  factores de riesgo para cardiopatía coronaria (Cambio % medio desde el inicio hasta la Semana 12).**

Tratamiento	N	C-LDL	Apo-B	CT	TG	C-HDL	C-no HDL
REDEVANT <sup>®</sup> 4 mg diarios	233	-44	-34	-31	-20	7	-40
Simvastatina 40 mg diarios	118	-44	-34	-31	-15	5	-39
Simvastatina 80 mg diarios	-----No estudiado-----						

*Estudio controlado con atorvastatina en pacientes con diabetes mellitus tipo II (NK-104-305):* Se comparó REDEVANT<sup>®</sup> con atorvastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en un estudio de no inferioridad de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos, controlado con fármaco activo en 410 pacientes con diabetes mellitus tipo II y dislipidemia combinada. Los pacientes ingresaron en un período preparatorio de lavado/dieta de 6 a 8 semanas, y se los aleatorizó a una sola dosis diaria de REDEVANT<sup>®</sup> o atorvastatina durante 12 semanas. Se consideraba demostrada la no inferioridad de REDEVANT<sup>®</sup> si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia media entre los tratamientos era superior a -6% para el cambio porcentual medio en el C-LDL.

Los resultados de los lípidos se observan en la Tabla 9. La diferencia entre los tratamientos (IC del 95%) para el cambio porcentual en el C-LDL respecto del valor basal fue -2% (-6,2%; 1,5%). Los dos grupos de tratamiento no difirieron estadísticamente en el C-LDL. Sin embargo, el límite inferior del IC fue -6,2%, ligeramente superior al límite de no inferioridad de -6% y por lo tanto no se alcanzó el objetivo de no inferioridad.

**Tabla 9: Respuesta por dosis de REDEVANT<sup>®</sup> y atorvastatina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia combinada (Cambio % medio desde el inicio hasta la Semana 12).**

Tratamiento	N	C-LDL	Apo-B	CT	TG	C-HDL	C-no HDL
REDEVANT <sup>®</sup> 4 mg diarios	274	-41%	-32%	-28%	-20%	7%	-36
Atorvastatina 20 mg diarios	136	-43%	-34%	-32%	-27%	8%	-40

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Atorvastatina 40 mg diarios	-----No estudiado-----
Atorvastatina 80 mg diarios	-----No estudiado-----

**POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN****Información general sobre administración de la dosis**

El rango de dosis para REDEVANT<sup>®</sup> es de 1 a 4 mg por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. La dosis inicial recomendada es de 2 mg y la dosis máxima es de 4 mg. La dosis inicial y las dosis de mantenimiento de REDEVANT<sup>®</sup> deberán personalizarse de acuerdo con las características de los pacientes, como por ejemplo el objetivo del tratamiento y la respuesta.

Una vez iniciado REDEVANT<sup>®</sup> o al titular la dosis, se deberán analizar los niveles de lípidos después de 4 semanas y ajustar la dosis en consecuencia.

**Dosis en pacientes con insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (tasa de filtración glomerular de 30 a <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y enfermedad renal terminal que no están en hemodiálisis deberán recibir una dosis inicial de 1 mg de REDEVANT<sup>®</sup> una vez al día y una dosis máxima de 2 mg de REDEVANT<sup>®</sup> una vez al día. No se deberá usar REDEVANT<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**Uso con eritromicina**

En pacientes que reciben eritromicina no se deberá exceder la dosis de 1 mg de REDEVANT<sup>®</sup> una vez al día [ver *Interacciones farmacológicas*]

**Uso con rifampicina**

En pacientes que reciben rifampicina no se deberá exceder la dosis de 2 mg de REDEVANT<sup>®</sup> una vez al día [ver *Interacciones farmacológicas*]

**CONTRAINDICACIONES**

El uso de REDEVANT<sup>®</sup> está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto. Se informaron reacciones de hipersensibilidad que incluyeron rash, prurito y urticaria con REDEVANT<sup>®</sup>-[ver *Reacciones adversas*].
- Pacientes con enfermedad hepática activa, la cual puede incluir aumentos persistentes inexplicables de los niveles de las transaminasas hepáticas [ver *Advertencias y precauciones* y *Uso en poblaciones especiales*].
- Mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del

Proposed Truth for Submission  
v2.0 (18OCT10)

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

11/20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

colesterol, REDEVANT<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. Además, no existe un claro beneficio del tratamiento durante el embarazo, y no se estableció la seguridad en mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se deberá informar del posible peligro para el feto y de la falta de beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo [ver *Uso en poblaciones especiales y Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad*].

- Mujeres que amamantan. Los estudios en animales demostraron que REDEVANT<sup>®</sup> pasa a la leche materna. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas serias en lactantes, REDEVANT<sup>®</sup>, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, está contraindicado en mujeres embarazadas o que amamantan [ver *Uso en poblaciones especiales y Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad*].
- Administración simultánea con ciclosporina [ver *Interacciones farmacológicas y Propiedades Farmacológicas*].

**ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

**Efectos musculoesqueléticos.**- Se informaron casos de miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido REDEVANT<sup>®</sup>. Estos riesgos pueden ocurrir con cualquier nivel de dosis, pero aumentan de manera dosis-dependiente.

REDEVANT<sup>®</sup> deberá prescribirse con cautela en pacientes con factores predisponentes de miopatía. Estos factores incluyen edad avanzada (>65 años), insuficiencia renal, e hipotiroidismo no tratado adecuadamente. El riesgo de miopatía también puede aumentar con la administración simultánea de fibratos o dosis de niacina modificadoras de los lípidos.

REDEVANT<sup>®</sup> deberá administrarse con cautela en pacientes con disfunción renal, en pacientes ancianos, o cuando se lo usa junto con fibratos o dosis de niacina modificadoras de los lípidos [ver *Interacciones farmacológicas, Uso en poblaciones especiales y Propiedades Farmacológicas*].

Se deberá discontinuar el tratamiento con REDEVANT<sup>®</sup> si se observan niveles marcadamente elevados de creatinquinasa (CK) o se diagnostica o sospecha miopatía. También se deberá suspender transitoriamente el tratamiento con REDEVANT<sup>®</sup> en cualquier paciente con una condición seria, aguda, que indique miopatía o predisposición para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ej., sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas). Se deberá recomendar a todos los pacientes que informen de inmediato dolor inexplicable, sensibilidad dolorosa o debilidad muscular, en especial si se acompañan de malestar general o fiebre.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Anormalidades y control de las enzimas hepáticas.**- Se informaron aumentos de las transaminasas séricas (aspartato aminotransferasa [AST]/transaminasa glutámico-oxaloacética sérica, o alanina aminotransferasa [ALT]/transaminasa glutámico-pirúvica sérica) con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido REDEVANT<sup>®</sup>. En la mayoría de los casos, los aumentos fueron transitorios y se resolvieron o mejoraron con el tratamiento continuo o después de una breve interrupción del tratamiento. En estudios de fase 2 controlados con placebo, no se observó ALT >3 veces el límite superior normal en los grupos que recibieron placebo, REDEVANT<sup>®</sup> 1 mg, o REDEVANT<sup>®</sup> 2 mg. Uno de 202 pacientes (0,5%) que recibieron REDEVANT<sup>®</sup> 4 mg tuvo ALT >3 veces el límite superior normal.

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y a las 12 semanas de iniciado el mismo o de cualquier aumento de la dosis, y periódicamente (por ej., cada seis meses) de ahí en adelante.

Se deberá controlar a los pacientes que desarrollan niveles elevados de las transaminasas hasta que las anomalías se hayan resuelto. En el caso de persistir un aumento en los niveles de ALT o AST >3 veces el límite superior normal, se recomienda reducir la dosis o dejar de administrar REDEVANT<sup>®</sup>.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, REDEVANT<sup>®</sup> deberá utilizarse con cautela en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol. La enfermedad hepática activa, que puede incluir aumentos persistentes inexplicables de las transaminasas, es una contraindicación para el uso de REDEVANT<sup>®</sup> [ver *Contraindicaciones*]

**Uso en Poblaciones Especiales**

**Embarazo.**- Embarazo categoría X.

REDEVANT<sup>®</sup> está contraindicado en mujeres que están embarazadas o pueden quedar embarazadas. El aumento del colesterol y los TG séricos durante el embarazo normal y los productos del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de los hipolipemiantes durante el embarazo deberá incidir poco en los resultados a largo plazo del tratamiento de la hiperlipidemia primaria [ver *Contraindicaciones*].

No se realizaron estudios adecuados y bien controlados de REDEVANT<sup>®</sup> en mujeres embarazadas, aunque ocasionalmente se informaron anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de alrededor de 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos, y muertes fetales/partos con feto muerto no excedió la tasa esperada en la población general. Sin embargo, este estudio sólo pudo excluir un aumento de tres a cuatro veces en el riesgo de anomalías congénitas respecto de la incidencia de fondo. En el 89% de los casos, el tratamiento farmacológico se inició antes del embarazo y se interrumpió durante el primer trimestre, cuando se identificó el embarazo.

Proposed Truth for Submission  
v2.0 (18OCT10)

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

13/20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Los estudios de toxicidad reproductiva revelaron que la pitavastatina atraviesa la placenta en ratas y está presente en los tejidos fetales en un  $\leq 36\%$  de las concentraciones plasmáticas maternas después de una sola dosis de 1 mg/kg/día durante la gestación. Se realizaron estudios del desarrollo embriofetal en ratas preñadas tratadas con 3, 10, 30 mg/kg/día de pitavastatina mediante alimentación oral por sonda durante la organogénesis. No se observaron efectos adversos con 3 mg/kg/día, con exposiciones sistémicas 22 veces mayores que la exposición sistémica en humanos con 4 mg/día sobre la base del AUC.

Se realizaron estudios de desarrollo embriofetal en conejos preñados tratados con 0,1; 0,3 y 1 mg/kg/día de pitavastatina mediante alimentación oral por sonda durante el período de organogénesis fetal. Se observó toxicidad materna, que consistió en reducción del peso corporal y aborto, con todas las dosis evaluadas (4 veces la exposición sistémica en humanos con 4 mg/kg/día basada en el AUC).

En estudios perinatales/posnatales realizados en ratas preñadas que recibieron dosis de 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30 mg/kg/día de pitavastatina mediante alimentación oral por sonda desde la organogénesis hasta el destete, la toxicidad materna que consistió en mortalidad con  $\geq 0,3$  mg/kg/día y disminución de la lactancia con todas las dosis contribuyó a la menor sobrevivencia de los neonatos en todos los grupos de dosis (0,1 mg/kg/día representa aproximadamente 1 vez la exposición sistémica en humanos con la dosis de 4 mg/kg/día sobre la base del AUC).

REDEVANT<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con REDEVANT<sup>®</sup>, se deberán informar los potenciales riesgos para el feto y la ausencia de beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo.

**Mujeres en periodo de lactancia.**- Se desconoce si la pitavastatina se excreta en la leche materna; sin embargo, se demostró que una pequeña cantidad de otro fármaco de esta clase pasa a la leche materna. Los estudios en ratas revelaron que la pitavastatina se excreta en la leche materna. Debido a que otro fármaco de esta clase pasa a la leche materna y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas serias en los lactantes, se deberá recomendar a las mujeres que requieren tratamiento con REDEVANT<sup>®</sup> no amamantar o discontinuar REDEVANT<sup>®</sup> [ver *Contraindicaciones*].

**Uso en niños.**- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de REDEVANT<sup>®</sup> en pacientes pediátricos.

**Uso en ancianos.**- De los 2.800 pacientes aleatorizados a REDEVANT<sup>®</sup> 1 mg a 4 mg en los estudios clínicos controlados, 1.209 (43%) tenían 65 años de edad y más. No se observaron diferencias significativas en la eficacia o la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. Sin embargo, no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos ancianos [ver *Posología y Administración*].

**Insuficiencia renal.**- Los pacientes con insuficiencia renal moderada (tasa de filtración glomerular de 30 a  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis deberán recibir una dosis inicial de 1 mg de REDEVANT<sup>®</sup> una vez al día y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

una dosis máxima de 2 mg de REDEVANT® una vez al día [ver *Posología y Administración y Propiedades Farmacológicas*].

**Insuficiencia hepática.**- REDEVANT® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, la cual puede incluir aumentos persistentes inexplicables en los niveles de las transaminasas hepáticas.

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

**Carcinogénesis.**- En un estudio de carcinogenicidad de 92 semanas en ratones que recibieron pitavastatina a la dosis máxima tolerada de 75 mg/kg/día, con exposiciones sistémicas (AUC) máximas de 26 veces la exposición clínica máxima con 4 mg/día, no hubo tumores relacionados con el fármaco.

En un estudio de carcinogenicidad de 92 semanas en ratas que recibieron pitavastatina a razón de 1, 5, 25 mg/kg/día mediante alimentación oral por sonda, hubo un aumento significativo en la incidencia de tumores de las células foliculares tiroideas con 25 mg/kg/día, que representan 295 veces las exposiciones sistémicas en humanos sobre la base del AUC con la dosis máxima en humanos de 4 mg/día.

En un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratón transgénico (Tg rasH2) donde los animales recibieron 30, 75 y 150 mg/kg/día de pitavastatina mediante alimentación oral por sonda, no se observaron tumores clínicamente significativos.

**Mutagénesis.**- La pitavastatina no fue mutagénica en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* con y sin activación metabólica, la prueba del micronúcleo después de una sola administración en ratones y de múltiples administraciones en ratas, la prueba de síntesis no programada de ADN en ratas, ni en el ensayo Comet en ratones. En la prueba de aberración cromosómica se observó clastogenicidad con las dosis máximas evaluadas, que también produjeron niveles de citotoxicidad elevados.

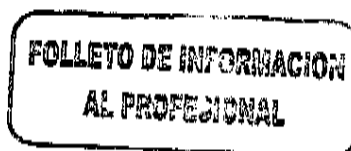
**Deterioro de la fertilidad.**- La pitavastatina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratas macho y hembra con dosis orales de 10 y 30 mg/kg/día, respectivamente, con exposiciones sistémicas 56 y 354 veces la exposición clínica con 4 mg/día basadas en el AUC.

El tratamiento con pitavastatina en conejos produjo la muerte de machos y hembras que recibieron dosis de 1 mg/kg/día (30 veces la exposición sistémica clínica con 4 mg/kg basada en el AUC) y mayores durante un estudio de fertilidad. Si bien no se determinó la causa de las muertes, los conejos presentaron signos macroscópicos de toxicidad renal (coloración blanquecina de los riñones) indicadores de posible isquemia. Las dosis más bajas (15 veces la exposición sistémica en humanos) no presentaron toxicidad significativa en machos y hembras adultos. Sin embargo, se observaron disminución de las implantaciones, aumento de las resorpciones, y reducción en la viabilidad de los fetos.

**Toxicología y/o farmacología en animales - Toxicidad en el sistema nervioso central.**

Se observaron lesiones vasculares del SNC, caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema, e infiltración de células mononucleares en espacios perivasculares en perros tratados con varios otros fármacos pertenecientes a esta clase. Un fármaco químicamente similar de esta clase produjo degeneración del nervio óptico (degeneración

Proposed Truth for Submission  
v2.0 (18OCT10)



15/20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

walleriana de las fibras retinogenuculadas) dependiente de la dosis en perros, con una dosis que produjo niveles plasmáticos del fármaco de alrededor de 30 veces mayores que el nivel de dosis medio en humanos que reciben la dosis máxima recomendada. No se observó degeneración walleriana con el uso de pitavastatina. Se observaron cataratas y opacidades del cristalino en perros tratados durante 52 semanas con un nivel de dosis de 1 mg/kg/día (9 veces la exposición clínica con la dosis máxima en humanos de 4 mg/kg sobre la base de las comparaciones de las AUCs).

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

**Ciclosporina.**- La ciclosporina aumentó significativamente la exposición a la pitavastatina. La administración simultánea de ciclosporina con REDEVANT<sup>®</sup> está contraindicada [ver *Contraindicaciones y Propiedades Farmacológicas*]

**Lopinavir/Ritonavir.**- Sobre la base de los datos obtenidos con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa que tiene un perfil farmacocinético similar al de la pitavastatina, la administración simultánea de la combinación de inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir con REDEVANT<sup>®</sup> puede aumentar significativamente la exposición a la pitavastatina. Por lo tanto, no se deberá usar REDEVANT<sup>®</sup> con esta combinación de inhibidores de la proteasa [ver *Consideraciones diagnósticas especiales*].

**Eritromicina.**- La eritromicina aumentó significativamente la exposición a la pitavastatina. En pacientes que reciben eritromicina no se deberá exceder la dosis de 1 mg de REDEVANT<sup>®</sup> una vez al día [ver *Posología y administración y Propiedades Farmacológicas*].

**Rifampicina.**- La rifampicina aumentó significativamente la exposición a la pitavastatina. En pacientes que reciben rifampicina no se deberá exceder la dosis de 2 mg de REDEVANT<sup>®</sup> una vez al día [ver *Posología y administración y Propiedades Farmacológicas*].

**Fibratos.**- Debido a que se sabe que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede aumentar con la administración simultánea de fibratos, REDEVANT<sup>®</sup> deberá administrarse con cautela cuando se lo use junto con gemfibrozil u otros fibratos [ver *Advertencias y precauciones y Propiedades Farmacológicas*].

**Niacina.**- El riesgo de efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando se usa REDEVANT<sup>®</sup> combinado con niacina; en este caso, se deberá considerar una reducción en la dosis de REDEVANT<sup>®</sup> [ver *Advertencias y precauciones*].

**Warfarina.**- REDEVANT<sup>®</sup> no tuvo interacción farmacocinética significativa con R-warfarina y S-warfarina. REDEVANT<sup>®</sup> no tuvo efecto significativo sobre el tiempo de protrombina (TP) ni la relación internacional normalizada (RIN) cuando se lo administró a pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. Sin embargo, se deberá controlar el TP y la RIN de los pacientes que reciben warfarina cuando se agregue pitavastatina a su tratamiento.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Pruebas de laboratorio**

Como con todas las estatinas, pueden producirse aumentos persistentes en las transaminasas hepáticas. En la mayoría de los casos los cambios fueron temporales y mejoraron con una terapia continua o después de una pequeña suspensión de la terapia con REDEVANT<sup>®</sup>. Se recomienda controlar las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento.

**REACCIONES ADVERSAS**

En otras secciones del prospecto se describen con mayor detalle las siguientes reacciones adversas serias:

- Rabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal aguda y miopatía (incluida miositis) [ver *Advertencias y precauciones*]
- Anormalidades de las enzimas hepáticas [ver *Advertencias y precauciones*]

De 4.798 pacientes incorporados en 10 estudios clínicos controlados y 4 estudios de extensión abiertos subsiguientes, 3.291 pacientes recibieron 1 mg a 4 mg de pitavastatina diarios. La exposición continua media a pitavastatina (1 mg a 4 mg) fue de 36,7 semanas (mediana 51,1 semanas). La media de edad de los pacientes fue de 60,9 años (rango: 18 años – 89 años) y la distribución por sexos fue del 48% para hombres y del 52% para mujeres. Aproximadamente el 93% de los pacientes era de raza caucásica, 7% asiática/india, 0,2% afroamericana y 0,3% hispana y otras.

Debido a que los estudios clínicos con REDEVANT<sup>®</sup> se realizan con poblaciones y diseños variables, la frecuencia de reacciones adversas observada en los estudios clínicos de REDEVANT<sup>®</sup> no puede compararse directamente con la de los estudios clínicos de otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa y puede no reflejar la frecuencia de reacciones adversas observada en la práctica clínica.

En la Tabla 10 se presentan las reacciones adversas informadas en  $\geq 2\%$  de pacientes de estudios clínicos controlados y con una tasa superior o igual a la del placebo. En estos estudios, el tratamiento duró hasta 12 semanas.

**Tabla 10: Reacciones adversas\* informadas por  $\geq 2,0\%$  de los pacientes tratados con REDEVANT<sup>®</sup> y placebo en los estudios controlados a corto plazo**

Reacciones adversas*	Placebo N=208	REDEVANT <sup>®</sup> 1 mg N=309	REDEVANT <sup>®</sup> 2 mg N=951	REDEVANT <sup>®</sup> 4 mg N=1540
Dolor de espalda	2,9%	3,9%	1,8%	1,4%
Estreñimiento	1,9%	3,6%	1,5%	2,2%
Diarrea	1,9%	2,6%	1,5%	1,9%
Mialgia	1,4%	1,9%	2,8%	3,1%

Proposed Truth for Submission  
v2.0 (18OCT10)

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

17/20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Dolor en extremidad	1,9%	2,3%	0,6%	0,9%
---------------------	------	------	------	------

\* Reacciones adversas por término preferido del MedDRA.

Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos fueron artralgia, cefalea, gripe y nasofaringitis.

También se informaron las siguientes anomalías de laboratorio: niveles elevados de creatinfosfoquinasa, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y glucosa.

En estudios clínicos controlados y sus extensiones abiertas, se discontinuó al 3,9% (1 mg), 3,3% (2 mg) y 3,7% (4 mg) de los pacientes tratados con pitavastatina por reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron: creatinfosfoquinasa elevada (0,6% con 4 mg) y mialgia (0,5% con 4 mg).

Se informaron reacciones de hipersensibilidad, que incluyeron rash, prurito y urticaria con REDEVANT®.

**SOBREDOSIS**

No existe un tratamiento específico conocido en el caso de sobredosis de pitavastatina. Ante una sobredosis, se deberá tratar al paciente sintomáticamente e instituir las medidas de apoyo necesarias. Es improbable que la hemodiálisis sea beneficiosa debido a la elevada proporción de unión a proteínas de la pitavastatina.

*En Argentina:* Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4658-7777

**PRESENTACIONES**

REDEVANT® comprimidos para administración oral está disponible en comprimidos recubiertos blancos que contienen 1 mg, 2 mg o 4 mg de pitavastatina. Cada comprimido tiene grabado "KC" en una cara y un código numérico específico para la concentración en la otra.

Los comprimidos recubiertos de 1 mg son comprimidos redondos de color blanco, grabado con "KC" en una cara y "1" en la otra. Están disponibles en estuches conteniendo 7, 14 ó 28 comprimidos recubiertos.

Los comprimidos recubiertos de 2 mg son comprimidos redondos de color blanco, grabado con "KC" en una cara y "2" en la otra. Están disponibles en estuches conteniendo 7, 14 ó 28 comprimidos recubiertos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Los comprimidos recubiertos de 4 mg son comprimidos redondos de color blanco, grabado con "KC" en una cara y "4" en la otra. Están disponibles en estuches conteniendo 7, 14 ó 28 comprimidos recubiertos.

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original en lugar fresco y seco a temperatura ambiente no mayor a 25°C 30°C.

No use este producto luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA.  
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Fabricado Por:** ~~Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237-1625, USA.~~

~~Paru: Kowa Pharmaceuticals America, Inc, Montgomery, AL 36117, USA.~~

~~Bajo licencia de: Kowa Company Limited, Japón.~~

**Para Centro América, Panamá y República Dominicana:** Compañía Farmacéutica Eli Lilly de Centroamérica S.A., Guatemala es el titular. Venta con receta médica.

**Distribuido en Latinoamérica por:** Eli Lilly y Compañía de México S.A. de C.V. Calzada de Tlalpan N° 2024, 04200 México D.F. **para:**

**Argentina:** Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. XXXXX. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. Venta bajo receta médica. Industria Norteamericana. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Fecha de la última actualización: \_\_/\_\_/\_\_

**Chile:** Venta bajo receta médica en establecimientos Tipo A. Importado y distribuido por Laboratorios SAVAL S.A. Panamericana Norte 4600, Santiago, por cuenta y orden de Eli Lilly Interamérica Inc y Cia. Ltda., Carmencita 25, Of. 91 Las Condes, Santiago, en uso de licencia de Eli Lilly S.A., Ginebra, Suiza.

Registros ISP Nros. F-XX.XXX/YY (1 mg), F-YY.YYY/YY (2 mg) y F-ZZ.ZZZ/YY (4mg).

Solicitud de Patente de Invención Nro. XXXX-YYYY en trámite.

**Colombia:** Venta con receta médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá D.C. – Colombia. Registros Sanitarios Nro: INVIMA 20XX M-XXXXXXXX (1mg); INVIMA 20XX M-XXXXXXXX (2mg); INVIMA 20XX M-XXXXXXXX (4mg).

Proposed Truth for Submission  
v2.0 (18OCT10)

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

19/20

Ref.: RF 231658/10

Reg. ISP N° F-18874/11

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### REDEVANT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**Ecuador:** Exportado por Eli Lilly y Compañía de México S.A. de C.V. Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

**Perú:** Venta con receta médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Suc. Peruana).

**Venezuela: Advertencias:** Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. Importado y Distribuido por Eli Lilly y Compañía de Venezuela S. A. RIF: J-00022299-1. Reg. M.P.P.S. Nros. : E.F. XX.YYY (1 mg), E.F. XX.YYY (2 mg), E.F. XX.YYY (4 mg).

**Centro América y República Dominicana:** Venta con receta médica.

~~REDEVANT es marca comercial del grupo de compañías Kowa.~~

~~© Kowa Pharmaceuticals America, Inc (A.A.A.A.).~~

